

# イソニアジドが被疑薬と考えられた非典型的薬剤性過敏症症候群の1例

岩本 信一 鈴木 妙子 須谷 顕尚 久良木隆繁  
磯部 威

**要旨：**症例は43歳，男性。抗結核薬とアロプリノール内服の約1カ月後に肝障害，発熱，全身性紅斑が出現。抗結核薬とアロプリノール内服中止後も高熱，皮疹，頭痛，嘔吐，全身倦怠感が増悪した。原因薬剤中止後に2週間以上症状が遷延し，非典型的薬剤性過敏症症候群（DIHS）と診断した。プレドニゾン65 mg内服を開始し，全身症状は速やかに軽快した。薬剤によるリンパ球刺激試験（DLST）はイソニアジドとアロプリノールの代謝産物であるオキシプリノールが陽性であった。プレドニゾンは臨床経過を確認しながら3～7日間ずつ漸減し，症状の再発なく経過し第31病日に退院した。イソニアジドを再開したところ，高熱と紅斑をきたしたが，プレドニゾン増量で徐々に改善した。肺結核の治療中に薬剤中止後も症状が遷延した場合は，DIHSの可能性を念頭におく必要がある。

**キーワード：**薬剤性過敏症症候群，イソニアジド，オキシプリノール，薬剤によるリンパ球刺激試験

## はじめに

薬剤過敏症症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS）は特定の薬剤投与後に発症する重症薬疹の一つであり，発熱，白血球増多，肝機能障害，リンパ節腫脹などの全身症状を伴う。原因薬剤が比較的限られていること，発症までの投薬期間が2～6週間と長いこと，肝障害をはじめとする臓器障害が見られること，原因薬剤を中止しても症状が遷延や再燃することなどといった特異的な臨床像に加え，ヒトヘルペスウイルス6型（HHV-6）をはじめとするヘルペス属ウイルスの再活性化を認めることが特徴的な疾患であるとされる<sup>1)</sup>。

近年DIHSによる死亡例も報告され<sup>2)3)</sup>，社会的に注目されつつあるが，重症薬疹においてDIHSは比較的新しい概念のため，十分に認知されているとは言い難い。肺結核の治療において，DIHSの合併は，①遷延する肝障害により抗結核薬の休薬期間が長期となること，②DIHS自体の免疫抑制に加え，治療に用いるステロイドにより細胞性免疫が抑制されること，の2点で重大な影響を及ぼす可能性がある。さらに，肺結核の治療のキードラッ

グであるイソニアジドが原因となった典型的DIHSも報告されており<sup>4)</sup>，肺結核の治療中に上記の全身症状が遷延した場合は，DIHSの可能性を念頭におく必要がある。

今回われわれはイソニアジドとアロプリノールの代謝産物であるオキシプリノールが薬剤によるリンパ球刺激試験（drug lymphocyte stimulation test: DLST）陽性を示し，イソニアジドの再投与により症状が再燃した非典型的薬剤性過敏症症候群の1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

## 症 例

症 例：43歳，男性。

主 訴：発熱，頭痛，嘔吐，皮疹。

既往歴：14歳，右被殻脳梗塞。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

飲酒歴：なし。

職業歴：市役所職員，事務作業に従事。

現病歴：X年12月に健診で胸部異常陰影を指摘され某病院を受診した。胸部CTで右上葉に粒状影を指摘さ

れ、QuantiFERON (QFT)-2Gが陽性であったため肺結核を疑われた。3回の喀痰抗酸菌検査で塗抹陰性であったため当院に紹介され、気管支鏡検査を施行した。気管支洗浄液で結核菌群核酸増幅同定検査 (Polymerase Chain Reaction: PCR) 陽性であったため肺結核rIIIと診断した。X+1年1月からA法 (イソニアジド300 mg, リファンピシン600 mg, ピラジナミド1500 mg, エタンブトール875 mg) で治療を開始した。同日から高尿酸血症に対してアロプリノール100 mg内服を開始した。抗結核薬を開始して約1カ月後から肝障害, 発熱, 全身性紅斑が出現した (第0病日)。第4病日に嘔気と激しい頭痛も出現したため当科外来を再診し同日の血液像検鏡で異型リンパ球の出現を認めた。第5病日に血清総ビリルビンが高値となり抗結核薬とアロプリノールを中止し, グリチルリチン酸-アンモニウム・グリシン・L-システイン塩酸塩水和物20 ml (グリチルリチン40 mg) とウルソデオキシコール酸300 mgを投与した。第6病日に嘔吐を繰り返すため当科外来を再診し, 抗結核薬による薬剤性肝障害を疑い, 精査と加療の目的に入院した。

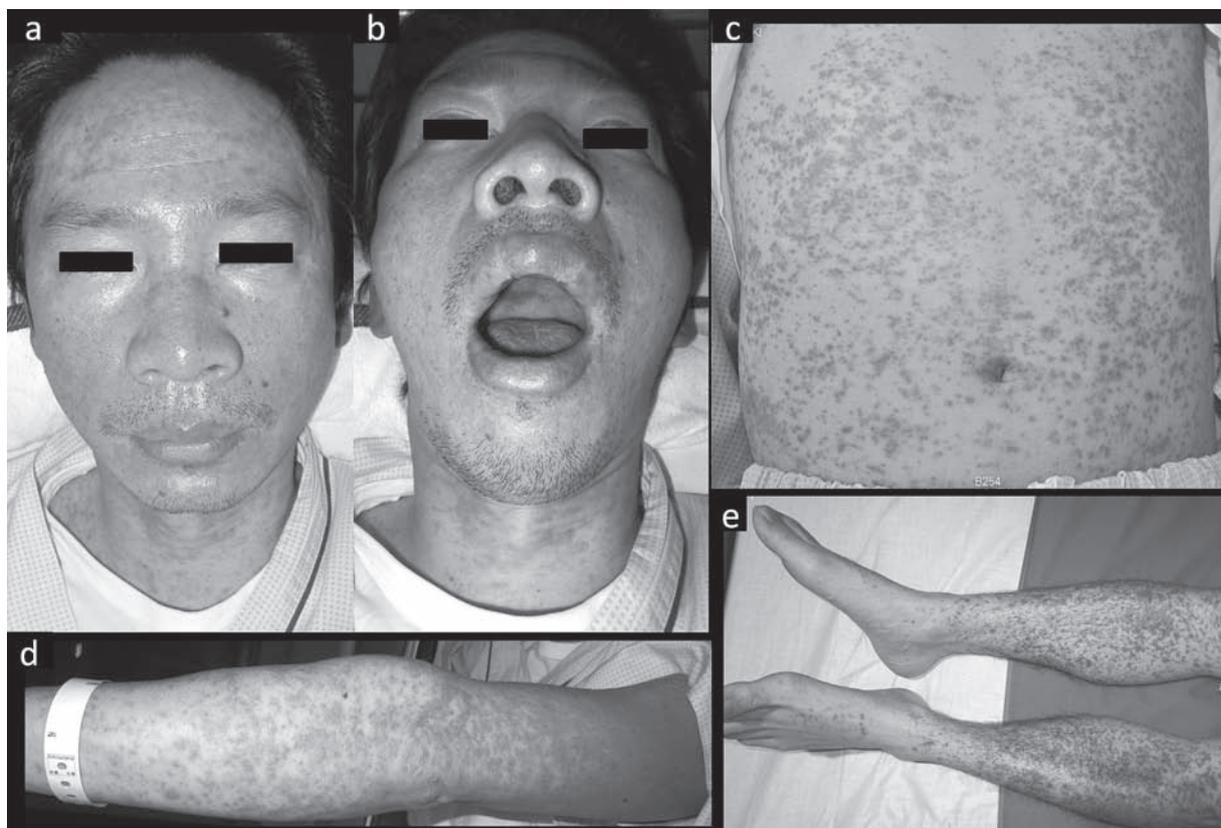
入院時現症: 身長176.5 cm, 体重64.4 kg, 体温39.1°C, 血圧133/52 mmHg。脈拍60回/分・整。SpO<sub>2</sub>: 95% (室内

気)。意識清明。眼瞼結膜に充血あり。眼球結膜に軽度の黄疸を認める。口唇にはびらんと浮腫を, 口腔内は硬口蓋に発赤を認めた (Fig. 1)。胸郭に左右差なし。心音は整で心雑音認めず。呼吸音は左右差なく, 副雑音は指摘できず。腹部は平坦, 軟で圧痛なし。1横指程度の肝腫大と脾腫大あり。四肢に浮腫なし。全身に癒合性のある粟粒大の丘疹と紅斑の散在を認めるが, 両眼周囲に皮疹は少ない (Fig. 1)。頸部, 腋窩リンパ節に軽度の腫脹があった。

検査所見 (Table): 入院時末梢血検査では白血球数10,410/ $\mu$ l, 好酸球8%, 異型リンパ球11.5%と上昇を認めた。血小板数 $11.7 \times 10^4$ / $\mu$ lと低下を認めた。生化学検査ではAST 137 IU/l, ALT 246 IU/l, 血清総ビリルビン2.3 mg/dlと肝胆道系酵素の上昇を認めた。CRP 8.33 mg/dlと上昇を認めたがプロカルシトニンは陰性であった。IgG 810 mg/dlと低下を認めた。

画像所見: 胸部写真 (Fig. 2) では右上肺野に粒状影を認めた。胸部高分解能CT (Fig. 3) では右上葉の粒状影, 斑状影は肺結核治療前と比較し縮小傾向であった。縦隔条件では縦隔リンパ節腫脹を認めた。

臨床経過: 抗結核薬とアロプリノール内服中止後も高



**Fig. 1** Dermal findings on the face (a, b), abdomen (c), left hand (d) and foot (e). There was facial edema, redness and vesicle formation.

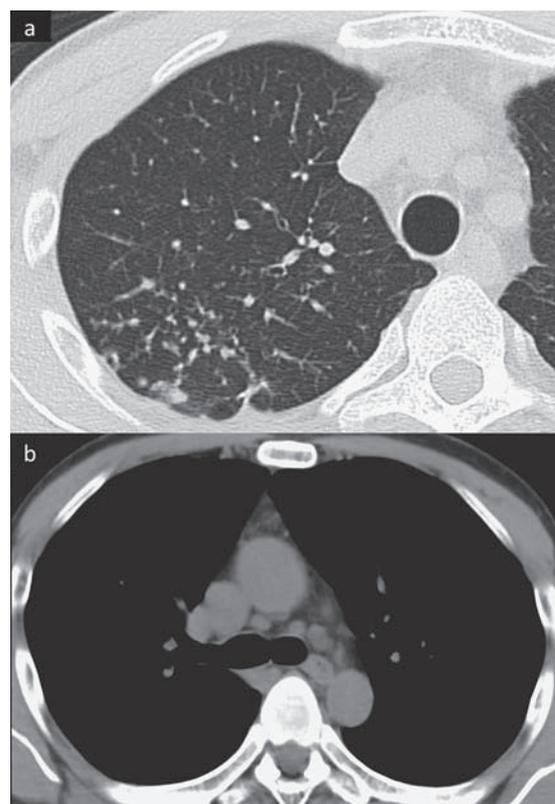
**Table** Laboratory findings

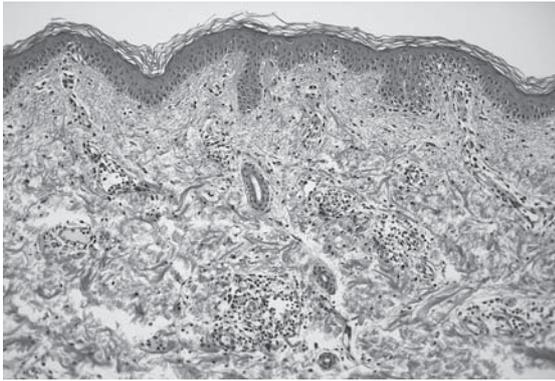
Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	10410 / $\mu$ l	TP	6.3 g/dl	CRP	8.33 mg/dl
Band	9.5 %	Alb	3.6 g/dl	PCT	0.43 ng/ml
Seg	53.0 %	T-Bil	2.3 mg/dl	Ferritin	689 ng/ml
Eos	8.0 %	AST	137 IU/l	IL-2R	4753 U/ml
Mono	3.0 %	ALT	246 IU/l	Anti-HBs	0.1 mIU/ml
Lymph	15.0 %	LDH	404 IU/l	Anti-HBc	9.5 Inh%
Abnor-Ly	11.5 %	Alp	486 IU/l	HHV 6 IgG	20
RBC	48.0 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	LAP	141 IU/l	HHV 6 IgM	<10
Hb	14.2 g/dl	$\gamma$ -GTP	617 IU/l	EB VCA IgG	20
Ht	42.80 %	CK	35 IU/l	EB VCA IgA	<10
PLT	11.7 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Amylase	47 IU/l	EB VCA IgM	<10
PT %	84.50 %	BUN	9.7 mg/dl	EA IgG	<10
APTT	35.4 sec	Crea	0.78 mg/dl	CMV IgG	21 U/ml
DLST	S.I.	Na	136 mEq/l	CMV IgM	0.01 COI
Allopurinol	89 %	K	3.7 mEq/l	IgG	810 mg/dl
Oxipurinol	205 %	Cl	97 mEq/l	IgA	523 mg/dl
Isoniazid	882 %	Ca	8.3 mg/dl	IgM	66 mg/dl
Rifampicin	81 %				
Pyrazinamide	70 %				
Ethambutol	102 %				

**Fig. 2** Chest X-ray on admission showed a granular shadow in the right upper field.

熱、皮疹、頭痛、嘔吐、全身倦怠感は増悪した。経過から重症薬疹、ウイルス感染症、急性リンパ性白血病が鑑別に挙げられた。第6病日に急性リンパ性白血病の鑑別目的で、骨髓穿刺を施行したが、スメアで異型細胞は10%未満、組織検査でnormocellular bone marrowで3系統の細胞は保たれており白血病は否定的であった。第7病日に皮膚生検を施行した。

病理組織学的所見 (Fig. 4)：表皮内でリンパ球浸潤を少数認め、真皮で全体的に膠原線維の増生が目立ち、表層血管主体、一部深層血管において血管周囲のリンパ球浸潤と浮腫を認めた。いずれのリンパ球も異型を認め

**Fig. 3** Chest computed tomography (CT) showed granular and patchy shadows in the right upper segment. There was also swelling of the mediastinal lymph nodes.



**Fig. 4** Histological findings on the skin. There was cellular infiltration and dermal proliferation of collagen fibers in the skin, with no atypical lymphocytes containing or eosinophils around the vessels in the superficial dermis.

ず、好酸球の浸潤は乏しかった。Superficial perivascular dermatitis と診断した。

また同日に髄膜炎の鑑別目的に腰椎穿刺を施行したが、髄液細胞数の極軽度上昇を認めるのみで髄膜炎を示唆する所見は得られなかった。

重症薬疹のうち、厚生労働省研究班「Stevens-Johnson 症候群, toxic epidermal necrolysis と hypersensitivity syndrome の診断基準と治療指針の研究」により作成された「薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome; DIHS) 診断基準 (2005)」と一致項目が多かったため、DIHS を疑った。入院時主要所見 7 項目のうち、①限られた医薬品投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑、② 38℃ 以上の発熱、③肝機能障害、④血液学的異常 (白血球増多, 異型リンパ球の出現, 好酸球増多)、⑤リンパ節腫脹、の 5 項目を認めた。原因薬剤中止後 2 週間以上の症状持続を確認すれば、非典型的 DIHS の診断基準を満たす状態であった。

ウイルス感染症では、伝染性単核球症の臨床症状に合致していた。除外のためには各種抗体検査の結果を待つ必要があったが、伝染性単核球症は対症療法で治療し予後良好な疾患であること、重篤な合併症の見られる場合にステロイドの全身投与が行われることから、より予後の悪い非典型的 DIHS としてプレドニゾロン 65 mg 内服を開始した。HBs 抗体と HBe 抗体は陰性で HHV-6, サイトメガロウイルスは既感染パターンであった。その後 EB VCA IgG はペア血清で上昇を認めず、EB ウイルスに関しては既感染であった。第 10 病日に抗結核薬とアロプリノールを DLST に提出し、イソニアジドで陽性であった。第 13 病日の DLST ではアロプリノールの代謝産物であるオキシプリノールで陽性を確認した。プレドニゾロンは熱型、皮疹、肝酵素、好酸球数、異型リンパ球数の

増悪がないのを確認しながら 3~7 日間ずつ 10 mg まで漸減した。プレドニゾロン開始後から熱型と食欲不振は改善し、皮疹も消退傾向を示した。第 18 病日に一過性の肝酵素再上昇を認めたが、以後順調に低下した。HHV-6 IgG 抗体価が 4 倍以上の上昇を示さず、経過中診断基準の 7 項目中 6 項目を満たすにとどまり、最終的に非典型的 DIHS とせざるをえなかった。第 31 病日に肝酵素の正常化を確認し、3 日連続で喀痰の抗酸菌塗抹染色陰性を確認後に退院した。

第 35 病日に結核病床のある某病院に紹介し、減感作療法目的で入院した。イソニアジドよりアロプリノールのほうが DIHS の原因薬剤としての頻度が高く、原因薬剤の可能性が高いと判断したためイソニアジド 25 mg, リファンピシン 600 mg, エタンブトール 875 mg を再開しプレドニゾロン 5 mg に減量した。内服後 24 時間以内に高熱と全身性紅斑が出現したため、すべての抗結核薬を中止しグリチルリチン 40 mg を投与した。以後高熱と紅斑は遷延したが、高度の肝障害は認めなかった。第 40 病日にプレドニゾロン 10 mg に増量してから、発熱と紅斑は徐々に軽快した。第 42 病日からリファンピシン 600 mg, エタンブトール 875 mg, レボフロキサシン 500 mg 内服を開始したが症状の増悪はなかった。第 47 病日にストレプトマイシン 1 g 筋注を週 3 回で開始し、2 カ月間継続した。以後外来で 3 剤の内服を継続しており、合計で 9 カ月間継続予定である。

## 考 察

DIHS は比較的限定された薬剤により引き起こされる急性の多臓器障害を伴う重症薬疹である。他の薬疹と異なり、通常投与開始後 2~6 週間後から発熱・皮疹・リンパ節腫脹などで発症し、肝機能障害や腎機能障害等の臓器障害を伴い、経過中に HHV-6 の再活性化が見られることがよく知られている<sup>1)</sup>。経過は DIHS として矛盾しないが、HHV-6 の再活性化について検討できなかった場合、あるいは HHV-6 の再活性化が確認されなかった場合には、非典型 DIHS の診断となる。

現時点では DIHS について、治療のガイドラインは作成されていない<sup>5)</sup>。まず原因薬剤の中止を行い、症状が改善しなければステロイド薬の全身投与を行い、後のウイルスの再活性化に対する治療としては免疫グロブリン、抗ウイルス薬が用いられている。ステロイド薬の全身投与は、発熱や発疹に対して有効である。重症度にもよるが、プレドニゾロン換算で 1 mg/kg/日程度で投与を開始する。初期量を臨床症状の悪化が過ぎるまで投与することが重要である。その後のステロイド薬の減量について、時間をかけて漸減する方法と、比較的速やかに減量する方法が行われており、優劣についての結論は得ら

れていない<sup>5)</sup>。本症例では臨床症状の軽快を目安にステロイド漸減を開始し、比較的速やかに漸減したが再燃は認められなかった。

DIHSの原因薬剤は比較的限られており、本邦でのこれまでの報告では抗痙攣薬（カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、ゾニサミド）、サルファ剤（DDS、サラゾスルファピリジン）、塩酸メキシレチン、アロプリノールなどが多いとされている<sup>6)</sup>。被疑薬の同定にはDLSTが有用で、陽性率56.9%との報告がある<sup>4)</sup>。

オキシプリノールによるDIHSは以前にも報告されている<sup>7)</sup>。武藤らの報告によると、薬剤別DLST陽性率において、陽性率の低い薬剤の一つにアロプリノールがあり、体内で速やかに代謝され、オキシプリノールとして存在するためと述べている<sup>8)</sup>。しかし、オキシプリノールの入手は容易ではなく、海外より取り寄せるため約1カ月以上かかるといわれており、実際の臨床の場での測定は困難である。本症例では、まず抗結核薬とアロプリノールでDLSTを提出したが陰性であった。皮膚科学教室よりオキシプリノールの提供があり、第13病日にDLSTに提出し陽性を示した。Hungら<sup>9)</sup>の報告では、アロプリノールに起因したスティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、DIHSを含む重症薬疹のHLAを解析し、すべての症例でHLA-B\*5801が検出され、HLA-Bのタイプと重症薬疹をきたす薬剤との相関性を報告し、Dainichiら<sup>10)</sup>も同様の結果を報告した。一方、本症例も被疑薬としてアロプリノールが疑われたが、HLA-B\*5801は陰性であり、これまでの報告からは、アロプリノールが原因薬剤である可能性は高くないと考えた。

中村らの94例のDIHSのHHV-6陽性例と陰性例の比較検討<sup>4)</sup>では、イソニアジドによる典型的DIHSが1例、エタンブトールによる典型的DIHSが1例報告されている。この他に、複数の学会発表でイソニアジドがDLST陽性を示し、HHV-6の再活性化を認めたDIHSが発表されており、これまで、抗結核薬投与中に発症した発熱、皮疹を呈する薬剤アレルギーの中にDIHSが潜在的に存在していた可能性が考えられた。本症例においても、退院後にイソニアジド再投与で症状が再燃、遷延したことからイソニアジドがDIHSの被疑薬と考えられた。

以上、イソニアジドとオキシプリノールがDLST陽性を示し、イソニアジドの再投与により症状が再燃した非典型的DIHSの1例を経験し、文献的考察を加えて報告した。本例は、HHV-6の再活性化を認めなかったため、非典型的DIHSと診断した。肺結核の治療のキードラッ

グであるイソニアジドが原因となった典型的DIHSが報告されており、肺結核の治療中に発熱・皮疹・リンパ節腫脹や肝機能障害、腎機能障害等の臓器障害が遷延した場合は、DIHSの可能性を念頭におく必要がある。

なお、本症例では島根大学医学部附属病院倫理委員会に申請し承認された「呼吸器疾患のための疾患感受性遺伝子検索および関連タンパク検索のための遺伝子・タンパク解析」の説明・同意書を用いて遺伝子検索の同意を取得した。

## 謝 辞

本症例の病理組織学的検討と丁寧なご指導を賜りました、島根大学医学部附属病院器病病理学講座 荒木重寿香先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Hashimoto K, Yasukawa M, Tohyama M: Human herpesvirus 6 and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003; 3: 255-260.
- 2) Fujino Y, Nakajima M, Inoue H, et al.: Human herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol*. 2002; 51: 771-774.
- 3) 須磨升美, 桜根純子, 谷口龍生: 重症度に大きな違いの見られたhypersensitivity syndromeの2例. *日皮アレルギー*. 2002; 10: 51-55.
- 4) 中村和子, 相原道子, 三谷直子: 本邦におけるDrug-induced hypersensitivity syndrome 94症例の臨床検討. *日皮会誌*. 2005; 115: 1779-1790.
- 5) 藤山幹子, 橋本公二: 重症薬疹診療の実際. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*. 2011; 5: 19-26.
- 6) 藤山幹子, 橋本公二: Hypersensitivity syndrome. *皮膚病診療*. 2000; 22: 126-129.
- 7) 高須英津子, 矢上晶子, 松永佳世子, 他: アロプリノールの代謝産物オキシプリノールによるDrug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). *日皮アレルギー*. 2006; 14: 43-48.
- 8) 武藤美香, 河内繁雄, 福澤正男, 他: 薬疹におけるリンパ球刺激試験の診断価値についての検討. *日皮会誌*. 2000; 110: 1543-1548.
- 9) Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al.: HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *PNAS*. 2005; 102: 4134-4139.
- 10) Dainichi T, Uchi H, Moroi Y, et al.: Stevens-Johnson syndrome, drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis caused HLA allele: what causes the diversity. *Dermatology*. 2007; 215: 86-88.

---

**Case Report**

---

**A CASE OF ATYPICAL DRUG-INDUCED HYPERSENSITIVITY SYNDROME CAUSED BY ISONIAZID**

Shinichi IWAMOTO, Taeko SUZUKI, Akihisa SUTANI, Takashige KURAKI,  
and Takeshi ISOBE

**Abstract** A 43-year-old man developed fever, systemic erythema, and hepatic dysfunction approximately 1 month after initiating treatment with oral allopurinol and anti-TB drugs. The high fever, skin rash, headache, vomiting, and general malaise aggravated even after discontinuation of the anti-TB drugs and allopurinol, and they continued for more than 2 weeks. Hence, the patient was diagnosed with atypical drug-induced hypersensitivity syndrome. Oral prednisolone was introduced at a dosage of 65 mg, and the systemic symptoms rapidly subsided. Drug lymphocyte stimulation test was positive for isoniazid and oxypurinol, a metabolite of allopurinol. The prednisolone dosage was gradually reduced with 3–7 day intervals, and the patient was discharged on day 31 without any recurrence of the symptoms. Although high fever and erythema occurred again upon resumption of isoniazid,

the symptoms gradually improved with oral prednisolone. Finally, the patient was diagnosed with atypical drug-induced hypersensitivity syndrome caused by isoniazid.

**Key words:** Drug-induced hypersensitivity syndrome, Isoniazid, Oxypurinol, Drug lymphocyte stimulation test

Department of Internal Medicine, Department of Medical Oncology & Respiratory Medicine, Shimane University Faculty of Medicine

Correspondence to: Takeshi Isobe, Department of Medical Oncology & Respiratory Medicine, Shimane University Faculty of Medicine, 89-1, Enya-cho, Izumo-shi, Shimane 693-8501 Japan. (E-mail: isobeti@med.shimane-u.ac.jp)